

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/00219 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/495,
9/24 // (A61K 31/495, 31:495)

(JP). ICHIHASHI, Hitoshi [JP/JP]; 23-4, Honami-cho,
Suita-shi, Osaka 564-0042 (JP).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/06695

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juni 2001 (13.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 31 043.5 26. Juni 2000 (26.06.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KANIKANTI,
Venkata-Rangarao [IN/DE]; Quettinger Strasse 24a,
51381 Leverkusen (DE). RUPP, Roland [DE/DE]; Hafer-
busch 21, 51467 Bergisch Gladbach (DE). WEBER,
Wolfgang [DE/DE]; Alte Wipperfürther Strasse 72,
51065 Köln (DE). DEURINGER, Peter [DE/DE]; Lin-
delaufstrasse 27, 51061 Köln (DE). HENCK, Jan-Olav
[DE/DE]; Am Krickerhof 8, 47877 Willich (DE). STASS,
Heino [DE/DE]; Haferkamp 1, 51061 Köln (DE). NISH-
IOKA, Takaaki [JP/JP]; 56, Ikenodai-Nishi, Mihata-cho,
Nabari-shi, Mie 518-0614 (JP). KATAKAWA, Yoshifumi
[JP/JP]; 1-2-11-109, Nishi-shibukawa, Kusatsu-shi, Shiga
525-0025 (JP). TANIGUCHI, Chika [JP/JP]; 4-15-354,
Maruhashi-cho, Nishinomiya-shi, Iiyogo 662-0831

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AI., AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen
- insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopf-
bogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUSTAINED-RELEASE PREPARATIONS OF QUINOLONE ANTIBIOTICS AND METHOD FOR PREPARATION
THEREOF

(54) Bezeichnung: RETARD-ZUBEREITUNGEN VON CHINOLON-ANTIBIOTIKA UND VERFAHREN ZU IHRER HER-
STELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to an orally dosable preparation containing a quinolone antibiotic, which releases the active
ingredient in a sustained manner. A preferred embodiment concerns preparations comprising a mixture of a quinolone free base and
the salt thereof. Particularly preferred are mixtures of ciprofloxacin hydrochloride and ciprofloxacin betaine.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine oral applizierbare Zubereitung enthaltend ein Chinolon-Antibioti-
kum, die den Wirkstoff verzögert freisetzt. Eine bevorzugte Ausführungsform betrifft Zubereitungen, die als Wirkstoff die Mischung
einer freien Chinolonbase und ihres Salzes enthält. Besonders bevorzugt sind Mischungen von Ciprofloxacin-Hydrochlorid und Ci-
profloxacin-Betain.



WO 02/00219 A1

Retard-Zubereitungen von Chinolon-Antibiotika und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare Matrix-Zubereitungen von
5 Chinolon-Antibiotika mit verzögerter Freisetzung und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Wirkstoffe aus der Klasse der Chinolone werden seit langer Zeit als Breitband-
Antibiotika eingesetzt, und es sind zahlreiche Darreichungsformen auf dem Markt
10 erhältlich, wie z.B. Tabletten, Infusionslösungen, Augentropfen etc.

Für viele Arzneimittel - so auch für die Klasse der Chinolone - sind Formulierungen
wünschenswert, die nach einmal täglicher Verabreichung eine kontrollierte, lang
anhaltende und gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs gewährleisten. Auf diese
15 Weise können die gewünschte Wirkstoff-Konzentration im Plasma (nachfolgend:
"Plasmaspiegel") und die therapeutische Wirkung über einen längeren Zeitraum ohne
große Schwankungen aufrechterhalten werden. Formulierungen, die den Wirkstoff
auf diese Weise über einen längeren Zeitraum freisetzen, werden als Retard- oder
controlled-release(CR)-Zubereitungen bezeichnet.

20 Es ist jedoch sehr schwierig, oral verabreichbare Chinolon-Zubereitungen zu entwickeln, die trotz einer nur einmal täglichen Verabreichung eine genügend hohe antibiotische Wirkung garantieren; der Patient muss daher täglich mindestens zwei Dosen einnehmen. Es ist aber wünschenswert, die Einnahmefrequenz bei solchen
25 Chinolon-Antibiotika auf einmal täglich zu reduzieren.

Zur Herstellung von Zubereitungen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung sind im
Prinzip verschiedene Techniken bekannt. So wird oft angestrebt, die Zubereitung für
einen längeren Zeitraum im Magen zu belassen, um die Resorption des zu
30 retardierenden Wirkstoffs im Resorptionsfenster (d.h. in dem Abschnitt des Gastrointestinaltrakts, in dem die Absorption stattfindet), schnell und vollständig zu

ermöglichen. Die Verweilzeit im Magen hängt jedoch stark von Art und Nährwert der im Magen befindlichen Nahrung ab (S. S. Davis in G. Hardy et al., Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, Ellis Holwood Ltd., Chichester, England 1989). Um die Verweilzeit im Magen zu verlängern, wurden verschiedene Ansätze
5 erprobt, die entweder

- a) die Dichte der Zubereitung erhöhen (EP-A 265 061),
- b) spezielle Zusätze wie Ammoniummyristat verwenden, die bekanntlich den
10 Weitertransport von Zubereitungen in den Gastrointestinaltrakt verlangsamen (R. Gröning; G. Heung, Int. J. Pharm. 56, 111 (1989)),
- c) im Magen quellende Zubereitungen (Ballontablette) einsetzen (Agyilirah et al., Int. J. Pharm. 75, 241 (1991)),
- d) Zubereitungen mit großer räumlicher Ausdehnung einsetzen (EP-A 235 718) oder
- e) bioadhäsive Zubereitungen einsetzen, die vorzugsweise an den Schleimhäuten
15 des Gastrointestinaltrakts haften sollen (R. Khosla, S. S. Davis, J. Pharm. Pharmacol. 39, 47 (1987)).

Eine andere Retard-Technik bedient sich einer Matrix aus hydrophilen Polymeren und gegebenenfalls pharmazeutischen Hilfsstoffen, in die der Wirkstoff eingebettet ist. In wässriger Umgebung quillt das Polymer zu einem Gel, das dann entweder
25 (zusammen mit dem schwer löslichen Wirkstoff) langsam erodiert oder durch das der (gut lösliche) Wirkstoff diffundiert. Das Polymer kann hydrophil, hydrophob oder gemischt hydrophil/hydrophob sein. Mittlerweile sind Matrixtabletten sehr beliebt, weil sie vergleichsweise preiswert und gut verträglich sind und auf herkömmlichen Anlagen hergestellt werden können.

Eine andere Methode besteht in der Verwendung gepufferter bzw. pH-sensibler Umhüllungen, die eine kontrollierte Freisetzung in bestimmten Abschnitten des Gastrointestinaltrakts erlauben.

- 5 Eine technisch aufwendige Methode besteht in der Verwendung osmotischer Systeme (OROS), die nach folgendem Prinzip funktionieren: Durch eine wasserdurchlässige Membran dringt Wasser langsam in die Tablette und führt dort zum Anquellen eines wasserquellbaren Inhaltsstoffs; der durch die Volumenvergrößerung entstehende Druck treibt den Wirkstoff durch eine für diesen Zweck
10 vorgesehene Öffnung aus der Tablette.

All diese Techniken weisen Nachteile auf, insbesondere teure und komplizierte Herstellungsmethoden, inter- und intraindividuelle Variabilität oder Abhängigkeit der gewünschten Wirkung von der Körperhaltung.

- 15 Bei der Herstellung von Retard-Zubereitungen ist auch jeweils darauf zu achten, wo die Resorption des Wirkstoffs stattfinden kann: Je kleiner das Resorptionsfenster, desto schwieriger gestaltet sich die Herstellung von Retard-Zubereitungen. Chinolone wie Ciprofloxacin beispielsweise werden vorwiegend im oberen Teil des
20 Dünndarms (Zwölffingerdarm) resorbiert; die Resorption im unteren Teil des Dünndarms und im Dickdarm ist signifikant geringer (S. Harder et al., Br. J. clin. Pharmacol. 30, 35-39, (1990)). Daher muss der Wirkstoff, um maximale Bioverfügbarkeit zu erreichen, freigesetzt sein, bevor die Zubereitung dieses Resorptionsfenster verläßt. Außerdem ist der starke Einfluß des pH-Werts des
25 umgebenden Mediums auf die Löslichkeit von Chinolon-Wirkstoffen zu berücksichtigen; sie nimmt mit steigendem pH-Wert ab.

- Aufgabe der Erfindung war es daher, einfache Retard-Zubereitungen von Chinolon-Antibiotika zur Verfügung zu stellen, die bei einmal täglicher Verabreichung eine
30 ausreichende therapeutische Wirkung gewährleisten.

Gegenstand der Erfindung ist daher eine oral applizierbare antibiotische Matrix-Zubereitung enthaltend Chinolon-Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass sie 80 % des Wirkstoffs sowohl in 0,1 N Salzsäure als auch in Acetatpuffer bei p_H 4,5 im USP XXIV Paddle-Test bei 50 Umdrehungen pro Minute/37°C innerhalb von 1 bis 4
5 Stunden freisetzt. Um das Aufschwimmen der Tablette beim Test zu verhindern, kann sie in einem Drahtkäfig platziert werden, wie er z.B. in der japanischen Pharmakopoeia beschrieben ist.

Der Begriff "Chinolon-Wirkstoffe" bezeichnet im Rahmen der vorliegenden
10 Erfindung die Klasse der als Antiinfektiva verwendbaren Stoffe mit einem Chinolon-Grundgerüst, insbesondere der Chinoloncarbonsäuren. Bevorzugte Chinolon-Wirkstoffe umfassen Ciprofloxacin, Olamufloxacin, Clinafloxacin, Trovafloxacin, Cadrofloxacin, Alatrofloxacinmesylate, Gatifloxacin, Rufloxacin, Sparfloxacin, Levofloxacin, Irloxacin, Grepafloxacin, Moxifloxacin, Prulifloxacin, Pazufloxacin,
15 Gemifloxacin, Sitafloxacin, Tosulfloxacin, Amifloxacin, Lomefloxacin, R-Lomefloxacin und Nitrosoxacin-A. Der bevorzugteste Chinolon-Wirkstoff ist Ciprofloxacin und seine Hydrate.

Der Begriff "Chinolon-Wirkstoffe" umfaßt im Rahmen der vorliegenden Erfindung
20 auch Chinolonderivate, die erst im Körper den aktiven Wirkstoff freisetzen (sog. Pro-drugs), z.B. Ester einer Chinoloncarbonsäure.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zubereitung als Wirkstoff eine Kombination, vorzugsweise eine Mischung, zweier verschiedener
25 Chinolonderivate. Beispiel einer solchen erfindungsgemäßen Ausführungsform wäre eine Zubereitung, die als Wirkstoff eine Mischung zweier verschiedener Chinolon-salze enthält.

Eine bevorzugte Ausführungsform betrifft Zubereitungen, die als Wirkstoff die
30 Mischung einer freien Chinolonbase und ihres Salzes enthält. Besonders bevorzugt sind Mischungen von Ciprofloxacin-Hydrochlorid und Ciprofloxacin-Betain.

Ciprofloxacin-Hydrochlorid ist beispielsweise bei niedrigen p_H -Werten gut löslich; die Löslichkeit ist aber beim p_H -Wert des Intestinaltraktes ($\geq 6,5$) signifikant vermindert. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass Mischungen von Ciprofloxacin-Hydrochlorid und freier Ciprofloxacin-Base (Betain) in einem Gewichtsverhältnis von 1:20 bis 20:1, insbesondere 1:10 bis zu 10:1 weitgehend pH-unabhängig (im pH-Bereich von 1 bis 4,5) aus der Zubereitung freigesetzt werden. Ein gleichwirkender Effekt kann auch dadurch erzielt werden, dass Mischungen anderer Derivate, z.B. Salze, Basen oder Prodrugs des Wirkstoffes verwendet werden. Mischungen von Stereoisomeren fallen im Rahmen der Erfindung hingegen nicht unter den Begriff "Kombination zweier verschiedener Chinolonderivate", wohl aber Mischungen von Hydrat und Anhydrat.

Eine besondere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitungen betrifft Matrixtabletten. Bevorzugte Matrixtabletten enthalten einen Retardteil (CR-Teil) und einen schnell freisetzenden Teil (IR-Teil). Als retardierende Polymere für die Matrix eignen sich wasserquellbare Polymere, z.B. Polysaccharide wie Stärken und Stärkederivate (Mais-, Weizen-, Reis-, Kartoffelstärke, Carboxymethylstärken, Natriumstärkeglykolate), Celluloseether wie Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Carboxyalkylcellulosen und deren Alkalimetallsalze (Methyl-, Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl-, Natriumcarboxymethylcellulosen, vernetzte Carboxymethylcellulosen), Dextrine, Dextran, Pektine, Polyosen, Gummi arabicum, Tragant, Carrageen, Galactomannane wie Guar-Gummi, Algin, Alginsäure und Alginate, Polypeptide und Proteine wie Gelatine und Casein, weiterhin Chitinderivate wie Chitosan, vollsynthetische Polymere wie (Meth-)Acrylsäure-Copolymere (Methylmethacrylat-, Hydroxymethylmethacrylat-Copolymere), Polyvinylalkohol, unvernetztes Polyvinylpyrrolidon und Vinylpyrrolidon-Copolymere, und Mischungen der genannten Verbindungen. Da die wasserquellbaren Polymeren in Gegenwart von Wasser Gele bilden, kann man sie auch als "gelbildende Polymere" bezeichnen.

Häufig werden für Retardzubereitungen hochviskose Polymere verwendet. Bei der vorliegenden Erfindung wurde jedoch festgestellt, dass niedrigviskose Polymere das Freisetungsverhalten der Zubereitungen positiv beeinflussen. Prinzipiell können zum Zweck der Retardierung alle hydrophilen Polymeren niedriger Viskosität benutzt werden. Der Begriff "niedrigviskos" im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet eine (scheinbare) Viskosität von 5 bis 400 mPa • s (cP), vorzugsweise von maximal 75 cP, insbesondere von maximal 50 cP gemessen mit einem Rotationsviskosimeter als 2 gew.-%-ige wässrige Lösung bei 20°C.

Besonders bevorzugt ist Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Insbesondere bevorzugt ist HPMC der USP XXIV-Spezifikation 2910, d.h. mit einem Methoxyanteil von 28 bis 30 Gew.-% und einem Hydroxypropoxyanteil von 7 bis 12 Gew.-%, z.B. Metolose® 60 SH (Shinetsu, Japan). Der gewünschte Retardierungsgrad der Zubereitung kann durch Wahl von Viskosität und Menge der HPMC eingestellt werden.

Bevorzugte HPMC besitzt eine Viskosität von 5 bis 400 cP, vorzugsweise von maximal 75 cP, insbesondere von maximal 50 cP (jeweils gemessen mit einem Rotationsviskosimeter als 2 gew.-%-ige wässrige Lösung bei 20°C).

Der Anteil des hydrophilen Polymers, vorzugsweise der HPMC, kann innerhalb weiter Grenzen variiert werden. Vorzugsweise wird jedoch 1 Gewichtsteil hydrophiles Polymer pro 2 bis 20, vorzugsweise pro 5 bis 15, Gewichtsteile Wirkstoff eingesetzt.

Um die Freisetzung des Wirkstoffes aus der Dosisform auch im Dünndarm zu gewährleisten und den p_H-Wert der äußeren Schicht und der Umgebung der Zubereitung im sauren Bereich zu halten und dadurch das Risiko der Ausfällung des Wirkstoffes im höherem p_H-Wert der Intestinalflüssigkeit möglichst weitgehend zu verhindern, kann eine organische Säure in die Zubereitung (falls vorhanden, vorzugsweise in den Retardteil) eingearbeitet werden; auf diese Weise wird der

Wirkstoff in einer für die Resorption zugänglicheren Form bereitgestellt. Zu diesem Zweck bevorzugte organische Säuren besitzen 2 bis 10 C-Atome und 1 bis 4 Carboxylgruppen, wie beispielsweise Essigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und Zitronensäure.

5

Neben Wirkstoff, hydrophilem retardierendem Polymer und gegebenenfalls organischer Säure können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch Sprengmittel, z.B. vernetztes Polyvinylpyrrolidon wie [®]Kollidon CL, Gleitmittel, z.B. kolloidales Siliciumdioxid wie [®]Aerosil, hydrierte pflanzliche Öle, Stearinsäure, Talkum oder deren Mischungen, Schmiermittel, z.B. Magnesiumstearat, sowie gegebenenfalls andere Hilfsstoffe enthalten. Sowohl Gleitmittel als auch Schmiermittel werden vorzugsweise vor der Tablettierphase in das Granulat eingearbeitet.

10

Die Tabletten können anschließend lackiert werden, um gegebenenfalls einen bitteren Geschmack des Wirkstoffes zu maskieren, den Wirkstoff vor Lichteinfluss zu schützen und/oder um die Tablette ästhetisch ansprechender zu machen. Die Lackierung kann z.B. durch Aufsprühen einer wäßrigen Suspension aus: Filmbildner, z.B. HPMC, Weichmacher, z.B. Polyethylenglykol, und lichtstreuende und lichtabsorbierende Pigmente, z.B. Titandioxid, erfolgen. Zum Abtrocknen des Wassers kann während der Lackierung heiße Luft auf das Tablettenbett gerichtet werden.

15

20

Mit den beschriebenen Komponenten lassen sich Retardzubereitungen herstellen. Neben dem Retardteil (CR-Teil) kann auch ein schnell freisetzender Anteil (IR-Teil) eingesetzt werden, um eine rasche Anflutung und einen höheren Plasmaspiegel zu erhalten. Unter schnell freisetzenden (IR-)Zubereitungen werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche verstanden, die den Wirkstoff gemäß USP XXIV-Paddle-Methode beliebig schnell, vorzugsweise innerhalb von 3 Minuten bis weniger als 60 Minuten freisetzen. Die schnelle Freisetzung kann durch Variation der Zusammensetzung, z.B. durch Variation des Sprengmittelanteils, oder durch die Herstellungsparameter innerhalb bestimmter Grenzen kontrolliert werden. Schnell

25

30

freisetzende Teile der erfindungsgemäßen Zubereitungen müssen nicht unbedingt zwei verschiedene Chinolonderivate enthalten.

Es ist also möglich, Kombinationspräparate herzustellen, die in einer Single-Unit-Dosisform Zubereitungen mit verschiedenen Freisetzungprofilen enthalten: So können Zubereitungen mit unterschiedlichem Freisetzungsprofil verwendet werden, um den Plasmaspiegel zeitlich genau zu steuern. Unter "Kombinationspräparaten" im Sinne der Erfindung werden nicht nur Single-Unit-Dosisformen (sog. Fixkombinationen) und Kombinationspackungen, die voneinander getrennt je eine Zubereitung mit unterschiedlichem Freisetzungsprofil (kit-of-parts) enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte IR- bzw. CR-Teile, sofern sie zur Behandlung oder Prophylaxe derselben Krankheit eingesetzt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist also auch eine Kombinationszubereitung, die einen schnell freisetzenden Teil und einen Retardteil aufweist, z.B. in Form einer Zweischichttablette.

Der schnell freisetzende Teil kann Chinolon-Wirkstoff (z.B. Ciprofloxacin-Hydrochlorid und Ciprofloxacin-Betain), Sprengmittel (z.B. vernetztes Polyvinylpyrrolidon wie Kollidon® CL), Gleitmittel (kolloidales Siliciumdioxid, z.B. Aerosil®) und Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat) sowie gegebenenfalls organische Säure oder andere Hilfsstoffe enthalten. Der Retardanteil kann Wirkstoff (Ciprofloxacin-Hydrochlorid und Ciprofloxacin-Betain), das retardierende Polymer (z.B. HPMC geringer Viskosität), organische Säure (z.B. Bernsteinsäure), ein Gleitmittel (z.B. kolloidales Siliciumdioxid) und ein Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat) und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe enthalten. Die Ausgangsmaterialien für den schnell freisetzenden und den Retardteil können (z.B. mit Nass- oder Trockengranulationstechniken) vor der Tablettierung granuliert werden. Das Granulat kann mit Gleit- und Schmiermittel gemischt werden, und das komprimierfähige (ready-to-compress) Granulat der beiden Schichten kann (z.B. unter

Anwendung herkömmlicher Zweischicht-Tablettiermaschinen) zu Zweischicht-tabletten tablettiert werden. Ein Teil des Gleitmittels könnte auch granuliert werden.

Da die Zugabe einer organischen Säure die Freisetzungsrates des Wirkstoffes,
5 insbesondere von Ciprofloxacin-Hydrochlorid und -Betain, steigert, kann es sich auch empfehlen, dem IR-Teil organische Säure beizumischen.

Die erfindungsgemäßen Retard-Zubereitungen enthalten zweckmäßigerweise 500 bis 1000 mg Wirkstoff, berechnet als Betain, pro Single-Unit-Dosisform. Unter "Single-
10 Unit-Dosisformen" werden solche Zubereitungen verstanden, die als Einzelgabe verabreicht werden, z.B. Tabletten, Dragees oder Kapseln.

Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Retard-Zubereitungen mit IR- und CR-Teil kann beispielsweise folgendes Verfahren angewandt werden: Für die Herstellung des
15 IR-Teils wird der Wirkstoff (vorzugsweise als Mischung zweier Derivate) mit Sprengmittel, insbesondere Kollidon CL, vermischt und granuliert und mit Gleitmittel, insbesondere Aerosil, und Schmiermittel, insbesondere Magnesiumstearat, gemischt, um zunächst kompaktierfähiges (ready-to-compress) IR-Granulat zu erhalten.

Für den Retardteil wird der Wirkstoff (als Mischung zweier Derivate) mit Säure, z.B. Bernsteinsäure, und gelbildendem Polymer, insbesondere HPMC, vermischt und granuliert. Dieses CR-Granulat wird mit Gleitmittel, insbesondere Aerosil®, und Schmiermittel, insbesondere Magnesiumstearat, gemischt, um komprimierfähiges
20 (ready-to-compress) CR-Granulat zu erhalten. Das (ready-to-compress) CR-Granulat und das IR-Granulat werden mit einer herkömmlichen Zweischicht-Tablettiermaschine zu einer Zweischichttablette tablettiert. Die erhaltene Tablette kann dann lackiert werden.

Die folgenden Ausführungsbeispiele sollen den Erfindungsgegenstand anhand von
30 Zweischichttabletten erläutern, ohne ihn aber darauf zu beschränken.

Beispiele**Beispiel 1**

Menge in mg	Einsatzstoffe
366,70	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
41,70	Ciprofloxacin-Betain
46,700	Kollidon CL**
4,30	Aerosil 200***
4,70	Magnesiumstearat
464,10	<i>Subtotal IR-Teil</i>
302,70	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
464,30	Ciprofloxacin-Betain
125,40	Bernsteinsäure
103,10	Hydroxypropylmethylcellulose 50 cP*
5,20	Aerosil 200***
9,30	Magnesiumstearat
1010,00	<i>Subtotal CR-Teil</i>
18,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP*
6,00	Titandioxid
6,00	Polyethylenglykol 400 *****
30,00	<i>Lack sub-total</i>
23 x 9,5 mm	Oblongtablette

5 * Viskosität, jeweils gemessen als 2 gew.-%-ige wäßrige Lösung bei 20°C

** vernetztes Polyvinylpyrrolidon

*** kolloidales Siliciumdioxid, spezifische Oberfläche 200 m²/g

***** Die Zahlenangabe bezieht sich auf das mittlere Molekulargewicht

Beispiel 2

Menge in mg	Einsatzstoffe
183,40	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
20,90	Ciprofloxacin-Betain
22,30	Kollidon CL
2,30	Magnesiumstearat
1,10	Aerosil 200
230,00	<i>Subtotal IR-Teil</i>
151,40	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
232,10	Ciprofloxacin-Betain
64,00	Bernsteinsäure
52,30	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
7,60	Magnesiumstearat
2,60	Aerosil 200
510,00	<i>Subtotal CR-Teil</i>
12,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
4,00	Polyethylenglykol 400
4,00	Titandioxid
20,00	<i>Lack sub-total</i>
19 x 8 mm	Oblongtablette

Beispiel 3

5

Menge in mg	Einsatzstoffe
183,40	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
20,90	Ciprofloxacin-Betain
22,30	Kollidon CL
2,30	Magnesiumstearat
1,10	Aerosil 200

230,00	<i>Subtotal IR-Teil</i>
151,40	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
232,10	Ciprofloxacin-Betain
65,10	Bernsteinsäure
73,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
10,70	Magnesiumstearat
2,70	Aerosil 200
535,00	<i>Subtotal CR-Teil</i>
12,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
4,00	Polyethylenglykol 3350
4,00	Titandioxid
20,00	<i>Lack sub-total</i>
19 x 8 mm	Oblongtablette

Beispiel 4

Menge in mg	Einsatzstoffe
183,40	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
20,90	Ciprofloxacin-Betain
22,30	Kollidon CL
2,30	Magnesiumstearat
1,10	Aerosil 200
230,00	<i>Subtotal IR-Teil</i>
151,40	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
232,10	Ciprofloxacin-Betain
64,00	Bernsteinsäure
72,00	Hydroxypropylmethylcellulose 50 cP
7,90	Magnesiumstearat
2,60	Aerosil 200

530,00	<i>Subtotal CR-Teil</i>
12,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
4,00	Polyethylenglykol 400
4,00	Titandioxid
20,00	<i>Lack sub-total</i>
19 x 8 mm	Oblongtablette

Beispiel 5

Menge in mg	Einsatzstoffe
262,00	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
29,80	Ciprofloxacin-Betain
8,90	Bernsteinsäure
42,20	Kollidon CL
1,80	Aerosil 200
5,30	Magnesiumstearat
350,00	<i>Subtotal IR-Teil</i>
116,40	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
178,50	Ciprofloxacin-Betain
134,00	Bernsteinsäure
87,80	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
2,70	Aerosil 200
10,60	Magnesiumstearat
530,00	<i>Subtotal CR-Teil</i>
12,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
4,00	Polyethylenglykol 400
4,00	Titandioxid
20,00	<i>Lack sub-total</i>
19 x 8 mm	Oblongtablette

Beispiel 6

Menge in mg	Einsatzstoffe
183,40	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
20,90	Ciprofloxacin-Betain
6,20	Bernsteinsäure
24,70	Kollidon CL
1,20	Aerosil 200
3,60	Magnesiumstearat
240,00	<i>Subtotal IR-Teil</i>
151,40	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
232,10	Ciprofloxacin-Betain
174,00	Bernsteinsäure
95,70	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
3,40	Aerosil 200
13,40	Magnesiumstearat
670,00	<i>Subtotal CR-Teil</i>
12,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
4,00	Polyethylenglykol 400
4,00	Titandioxid
20,00	<i>Lack sub-total</i>
19 x 8 mm	Oblongtablette

5

Beispiel 7

Menge in mg	Einsatzstoffe
366,70	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
41,70	Ciprofloxacin-Betain
46,60	Kollidon CL

4,70	Magnesiumstearat
2,30	Aerosil 200
462,00	<i>Subtotal IR-Teil</i>
302,70	Ciprofloxacin-Hydrochlorid
464,30	Ciprofloxacin-Betain
125,30	Bernsteinsäure
103,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
20,50	Magnesiumstearat
5,20	Aerosil 200
1021,00	<i>Subtotal CR-Teil</i>
18,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
6,00	Polyethylenglykol 3350
6,00	Titandioxid
30,00	<i>Lack Subtotal</i>
23 x 9,5 mm	Oblongtablette

Vergleichsbeispiel A

Menge in mg	Einsatzstoffe
357,00	Ciprofloxacin-Betain
58,00	Kollidon CL
6,00	Magnesiumstearat
4,00	Aerosil 200
425,00	<i>Subtotal IR-Teil</i>
833,00	Ciprofloxacin-Betain
108,00	Bernsteinsäure
108,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15cP
16,00	Magnesiumstearat
10,00	Aerosil 200
1075,00	<i>Subtotal CR-Teil</i>

- 16 -

18,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
6,00	Polyethylenglykol 400
6,00	Titandioxid
30,00	<i>Lack Subtotal</i>
23 x 9,5 mm	Oblongtablette

Vergleichsbeispiel B

Menge in mg	Einsatzstoffe
357,00	Ciprofloxacin-Betain
58,00	Kollidon CL
6,00	Magnesiumstearat
4,00	Aerosil 200
425,00	<i>Subtotal IR-Teil</i>
833,00	Ciprofloxacin-Betain
108,00	Bernsteinsäure
108,00	Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP
16,00	Magnesiumstearat
10,00	Aerosil 200
1075,00	<i>Subtotal CR-Teil</i>
18,00	Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP
6,00	Polyethylenglykol 400
6,00	Titandioxid
30,00	<i>Lack Subtotal</i>
23 x 9,5 mm	Oblongtablette

5

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen der Beispiele 1 bis 7 zeigen in 0,1 N HCl-Lösung oder Acetatpuffer bei pH 4,5 in herkömmlichen Freisetzungapparaturen (USP-Paddle-Test) weitgehend pH-unabhängige Freisetzung, während die Zubereitungen der Vergleichsbeispiele A und B starke pH-Abhängigkeit zeigen.

Patentansprüche

1. Oral applizierbare antibiotische Matrix-Zubereitung enthaltend Chinolon-
Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass sie 80 % des Wirkstoffs sowohl in
5 0,1 N Salzsäure als auch in Acetatpuffer bei p_H 4,5 im USP XXIV Paddle-
Test bei 50 Umdrehungen pro Minute/37°C innerhalb von 1 bis 4 Stunden
freisetzt.
2. Oral applizierbare Zubereitung enthaltend ein Chinolon-Antibiotikum,
10 dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Gemisch von
 - a) gelbildendem Polymer einer Viskosität von 5 bis 400 cP, gemessen als 2
gew.-%-ige wässrige Lösung bei 20°C, und
 - 15 b) eine Mischung von mindestens zwei Derivaten des Chinolon-Antibioti-
kums
enthält.
3. Oral applizierbare Zubereitung enthaltend ein Chinolon-Antibiotikum,
20 dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Gemisch von
 - a) wasserquellbarem Polymer und
 - b) einer Mischung von mindestens zwei Derivaten des Chinolon-
25 Antibiotikums
enthält.
4. Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie als
30 Mischung zweier Derivate des Chinolon-Antibiotikums eine Mischung eines
Salzes mit der freien Base enthält.

5. Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Mischung zweier Derivate des Chinolon-Antibiotikums eine Mischung zweier Salze enthält.
- 5 6. Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Chinolon-Antibiotikum Ciprofloxacin ist.
7. Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die zwei Derivate Ciprofloxacin-Hydrochlorid und Ciprofloxacin-Betain sind.
- 10 8. Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das gelbildende Polymer Hydroxypropylmethylcellulose einer Viskosität von maximal 75 cP, gemessen als 2 gew.-%-ige wässrige Lösung bei 20°C, ist.
- 15 9. Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxypropylmethylcellulose eine Viskosität von maximal 50 cP, gemessen als 2 gew.-%-ige wässrige Lösung bei 20°C, aufweist.
- 20 10. Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Kombinationspräparat enthaltend einen schnell freisetzen- den (IR-)Teil und einen Retard(CR-)teil ist.
- 25 11. Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie pro Gewichtsteil Hydroxypropylmethylcellulose 2 bis 20 Gewichtsteile Wirkstoffmischung enthält.
- 30 12. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 11, wonach ein Teil des Wirkstoffs mit Sprengmittel vermischt, granuliert und mit Gleit- und Schmiermittel gemischt wird (IR-Teil), und

ein anderer Teil des Wirkstoffs mit Säure und Hydroxypropylmethylcellulose
vermischt, granuliert und mit Gleit- und Schmiermittel gemischt wird (CR-
Teil) ,
und IR- und CR-Teil zu Kombinationstabletten tablettierte und die resultieren-
den Tabletten lackiert werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int al Application No
PCT/EP 01/06695

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495 A61K9/24 //(A61K31/495,31:495)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 286 754 A (STREUFF BERND ET AL) 15 February 1994 (1994-02-15) column 1, line 34 -column 3, line 3 column 4; examples 1-4 ---	1
E	US 6 261 601 B1 (STANIFORTH JOHN N ET AL) 17 July 2001 (2001-07-17) column 11, line 39 - line 40 column 18, line 1 - line 45; example 11 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2001

Date of mailing of the international search report

29/11/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/06695

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 15172 A (KETTELHOIT STEFAN ;SIEFERT HANS MARTIN (DE); STASS HEINO (DE); BAY) 1 April 1999 (1999-04-01) page 15; example 2 page 1, line 1 - line 18 page 3, line 13 - line 22 page 4, line 6 - line 14 figure 1 claim 1 -----	1-12
A	US 4 443 428 A (OSHLACK BENJAMIN ET AL) 17 April 1984 (1984-04-17) column 15 -column 17; example 4 claims 1-9 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 01/06695

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5286754	A	15-02-1994	DE 3601566 A1	23-07-1987
			AT 63460 T	15-06-1991
			CA 1296634 A1	03-03-1992
			CN 87100810 A	14-10-1987
			DE 3770001 D1	20-06-1991
			EP 0230881 A2	05-08-1987
			ES 2038128 T3	16-07-1993
			GR 3001953 T3	23-11-1992
			HK 63196 A	19-04-1996
			HU 42951 A2	28-09-1987
			IL 81290 A	10-03-1991
			JP 1915459 C	23-03-1995
			JP 6043308 B	08-06-1994
			JP 62169727 A	25-07-1987
			KR 9109364 B1	14-11-1991
			PT 84134 A , B	01-02-1987
US 6261601	B1	17-07-2001	NONE	
WO 9915172	A	01-04-1999	AU 731693 B2	05-04-2001
			AU 9348498 A	12-04-1999
			BG 104256 A	29-12-2000
			BR 9812553 A	25-07-2000
			CN 1271281 T	25-10-2000
			WO 9915172 A1	01-04-1999
			EP 1017392 A1	12-07-2000
			HU 0003840 A2	28-04-2001
			JP 2001517625 T	09-10-2001
			NO 20001375 A	16-03-2000
			PL 339349 A1	18-12-2000
			SK 4032000 A3	12-09-2000
			TR 200000752 T2	21-09-2000
			US 6270799 B1	07-08-2001
			ZA 9808718 A	01-04-1999
US 4443428	A	17-04-1984	AR 230783 A1	31-07-1984
			AT 31874 T	15-01-1988
			AU 556588 B2	13-11-1986
			AU 1570883 A	05-01-1984
			CA 1205381 A1	03-06-1986
			DE 3375283 D1	18-02-1988
			EP 0097523 A2	04-01-1984
			ES 523427 D0	01-11-1984
			ES 8500739 A1	01-02-1985
			IE 55190 B1	20-06-1990
			IL 68887 A	31-07-1987
			JP 1815127 C	18-01-1994
			JP 5021886 B	25-03-1993
			JP 59025316 A	09-02-1984
			MX 156495 A	30-08-1988
			NZ 204438 A	31-05-1985
			PT 76873 A , B	01-07-1983
			ZA 8304424 A	28-03-1984

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06695

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/495 A61K9/24 //(A61K31/495,31:495)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 286 754 A (STREUFF BERND ET AL) 15. Februar 1994 (1994-02-15) Spalte 1, Zeile 34 - Spalte 3, Zeile 3 Spalte 4; Beispiele 1-4 ---	1
E	US 6 261 601 B1 (STANIFORTH JOHN N ET AL) 17. Juli 2001 (2001-07-17) Spalte 11, Zeile 39 - Zeile 40 Spalte 18, Zeile 1 - Zeile 45; Beispiel 11 --- -/--	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. November 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/11/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Müller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06695

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 15172 A (KETTELHOIT STEFAN ;SIEFERT HANS MARTIN (DE); STASS HEINO (DE); BAY) 1. April 1999 (1999-04-01) Seite 15; Beispiel 2 Seite 1, Zeile 1 - Zeile 18 Seite 3, Zeile 13 - Zeile 22 Seite 4, Zeile 6 - Zeile 14 Abbildung 1 Anspruch 1 -----	1-12
A	US 4 443 428 A (OSHLACK BENJAMIN ET AL) 17. April 1984 (1984-04-17) Spalte 15 -Spalte 17; Beispiel 4 Ansprüche 1-9 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. des Aktenzeichens

PCT/EP 01/06695

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5286754	A	15-02-1994	DE 3601566 A1 23-07-1987
		AT 63460 T 15-06-1991	
		CA 1296634 A1 03-03-1992	
		CN 87100810 A 14-10-1987	
		DE 3770001 D1 20-06-1991	
		EP 0230881 A2 05-08-1987	
		ES 2038128 T3 16-07-1993	
		GR 3001953 T3 23-11-1992	
		HK 63196 A 19-04-1996	
		HU 42951 A2 28-09-1987	
		IL 81290 A 10-03-1991	
		JP 1915459 C 23-03-1995	
		JP 6043308 B 08-06-1994	
		JP 62169727 A 25-07-1987	
		KR 9109364 B1 14-11-1991	
		PT 84134 A ,B 01-02-1987	
US 6261601	B1	17-07-2001	KEINE
WO 9915172	A	01-04-1999	AU 731693 B2 05-04-2001
		AU 9348498 A 12-04-1999	
		BG 104256 A 29-12-2000	
		BR 9812553 A 25-07-2000	
		CN 1271281 T 25-10-2000	
		WO 9915172 A1 01-04-1999	
		EP 1017392 A1 12-07-2000	
		HU 0003840 A2 28-04-2001	
		JP 2001517625 T 09-10-2001	
		NO 20001375 A 16-03-2000	
		PL 339349 A1 18-12-2000	
		SK 4032000 A3 12-09-2000	
		TR 200000752 T2 21-09-2000	
		US 6270799 B1 07-08-2001	
		ZA 9808718 A 01-04-1999	
US 4443428	A	17-04-1984	AR 230783 A1 31-07-1984
		AT 31874 T 15-01-1988	
		AU 556588 B2 13-11-1986	
		AU 1570883 A 05-01-1984	
		CA 1205381 A1 03-06-1986	
		DE 3375283 D1 18-02-1988	
		EP 0097523 A2 04-01-1984	
		ES 523427 D0 01-11-1984	
		ES 8500739 A1 01-02-1985	
		IE 55190 B1 20-06-1990	
		IL 68887 A 31-07-1987	
		JP 1815127 C 18-01-1994	
		JP 5021886 B 25-03-1993	
		JP 59025316 A 09-02-1984	
		MX 156495 A 30-08-1988	
		NZ 204438 A 31-05-1985	
		PT 76873 A ,B 01-07-1983	
		ZA 8304424 A 28-03-1984	